Vergleichende Untersuchungen

über die

Wirkungen einiger Chlorderivate des Methans, Aethans und Aethylens

am

isolierten Froschherzen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Werner Kiessling,
Approbierter Arzt zu Karlshorst.

BIBLIOTHEEK RIJKS UNIV. LEIDEN

Tag der Promotion: ~~4.~~ 21. Dezember 1920.

Mit 1 Tabelle.

Berlin 1920.
Verlag Carl Kroll.

202

Gedruckt mit Genehmigung
der vereinigten medizinischen Fakultät zu Berlin

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kilian
Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Heffter

Von den im Titel genannten Verbindungen interessieren uns hier folgende, deren Konstitution aus nachstehenden Formeln ersichtlich ist:

I. Derivate des Methans:

$C\begin{smallmatrix}/H\\-H\\-H\\\backslash H\end{smallmatrix}$	$C\begin{smallmatrix}/Cl\\-Cl\\-H\\\backslash H\end{smallmatrix}$	$C\begin{smallmatrix}/Cl\\-Cl\\-Cl\\\backslash H\end{smallmatrix}$	$C\begin{smallmatrix}/Cl\\-Cl\\-Cl\\\backslash Cl\end{smallmatrix}$
Methan	Dichlormethan (Methylenchlorid) Kp. 40°	Trichlormethan (Chloroform) Kp. 60°	Tetrachlormethan Kp. 78°

II. Derivate des Aethans:

CH_3 | CH_3	CH_2Cl | CH_2Cl	CH_3Cl | CH_2Cl_2	$CHCl_2$ | $CHCl_2$	$C\,Cl_3$ | $CHCl_2$	$C\,Cl_3$ | $C\,Cl_3$
Aethan	Aethylen-chlorid Kp. 84°	Aethyliden-chlorid Kp. 60°	Sym. Tetra-chloräthan Kp. 147°	Pentachlor-äthan Kp. 159°	Hexachlor-äthan Kp. 185°

III. Derivate des Aethylens:

CH_2 ‖ CH_2	$CH\,Cl$ ‖ $CH\,Cl$	$CH\,Cl$ ‖ $C\,Cl_2$	$C\,Cl_2$ ‖ $C\,Cl_2$
Aethylen	Dichloräthylen Kp. 55°	Trichloräthylen Kp. 88°	Tetrachloräthylen Kp. 121°

Diese Stoffe sind in unserem Institut schon mehrfach Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen.[1]) Im Jahre 1914 beschäftigte sich Geheimrat Heffter und Dr. Joachimoglu mit der Stoffwechselwirkung des Tetrachloräthans, das als Lösungs-

---

[1]) V. Grimm, A. Heffter und G. Joachimoglu, Gewerbliche Vergiftungen in Flugzeugfabriken. Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen 48, 3 Suppl., 161, 1914.

mittel für Streichlacke in einer Flugzeugfabrik benutzt wurde und zu schweren Vergiftungen der mit den Lacken arbeitenden Leute führte. In Versuchen an Hunden konnten starke Organverfettungen mit dieser Verbindung hervorgerufen werden. Auch wurde gefunden, daß die hämolytische Wirkung des Tetrachloräthans sechsmal stärker als die des Chloroforms ist. Speziell mit der hämolytischen Wirkung beschäftigte sich dann W. Plötz[1]. Er fand, daß die meisten dieser Verbindungen hämolytisch wirken. Nur das Penta- und Hexachloräthan und die Derivate des Äthylens zeigten keinen solchen Effekt. Sein Ausbleiben erklärte Plötz aus der geringen Wasserlöslichkeit dieser Verbindungen. Wirksamer erweisen sich diese Substanzen, wenn man ihre narkotische Wirkung auf Süßwasserfische (Moorkarpfen) in Betracht zieht; denn Joachimoglu[2] konnte zeigen, daß alle diese Verbindungen in wässrigen Lösungen auf Süßwasserfische (Moorkarpfen) narkotisch wirken.

Mir wurde nun die Aufgabe gestellt, diese Stoffe auch in bezug auf ihre Herzwirkung zu untersuchen. Das Herz von Landfröschen (*Rana temporaria*) wurde nach Straub präpariert und in die Glaskanüle nach Entfernung der Ringerlösung eine ebenso zusammengesetzte Lösung, die jedoch von der zu untersuchenden Verbindung eine bekannte Menge gelöst enthielt, gebracht. In folgender Tabelle habe ich die ermittelten Zahlen zusammengestellt, außerdem finden sich in Spalte 6 Zahlen, die ich als Wirkungszahlen bezeichne, und die einen Vergleich der Wirksamkeit des Chloroforms mit der Wirksamkeit der anderen Verbindungen gestatten. Weiter habe ich die von Plötz für die hämolytische Wirksamkeit und von Joachimoglu für die narkotische Wirksamkeit gefundenen Zahlen angeführt. Nur beim Hexachloräthan und Tetrachloräthylen konnten die entsprechenden Konzentrationen nicht ausgerechnet werden, da bei diesen Verbindungen, auch bei stärkster in Wasser löslicher Konzentration, eine Wirkung auf das Herz nicht ermittelt werden konnte.

---

[1] W. Plötz, Vergleichende Untersuchungen über die hämolytische Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Aethans und Aethylens. Biochemische Zeitschrift, 103. Band, S. 243, 1920.

[2] Noch nicht veröffentlicht, mitgeteilt auf der Naturforscherversammlung in Nauheim 1920.

Formel Name Siedepunkt	Löslichkeit in 1 l Ringerlösung g	ccm	Konzentration, die Ventrikelstillstand hervorruft ccm in 1 l	g Mol in 1 l	Wirkungszahl auf Grund d. Herzwirkung Chloroform = 1	Hämolytische Zahl Chloroform = 1	Narkotische Zahl Chloroform = 1
1	2	3	4	5	6	7	8
CH_2Cl_2 Dichlormethan 40, 41°	13,22	10,0	2,8	0,0435	0,5	0,42	0,3
$CHCl_3$ Chloroform 60, 62°	7,445	5,0	1,8	0,0224	1	1	1
CCl_4 Tetrachlormethan 76—77°	0,8	0,5	0,39	0,004	5	10,5	1,5
CH_2Cl | CH_2Cl Aethylendichlorid 83,5°	8,51	6,8	2,26	0,0283	0,8	0,52	1
CH_3 | $CHCl_2$ Aethylidenchlorid 59°	4,11	3,5	0,7	0,00858	2,6	0,95	2,7
$CHCl_2$ | $CHCl_2$ Tetrachloräthan 147°	2,0	1,25	0,313	0,002989	7,5	6	13,1
C_2HCl_5 Pentachloräthan 159°	0,17	0,1	0,1	0,0008368	26	—	20
CCl_3 | CCl_3 Hexachloräthan 185° (Smp.)	0,01	—	—	—	—[1]	—	59
$CHCl$ || $CHCl$ Dichloräthylen 55°	1,25	1,0	0,86	0,011	2	—	0,37
$CHCl$ || $C\ Cl_2$ Trichloräthylen 88°	1,18	0,8	0,68	0,0076	2,9	—	13,1
CCl_2 || CCl_2 Tetrachloräthylen 121°	0,08	0,05	—	—	—	—	6,2

[1]) — bedentet, daß die stärkste im Wasser mögliche Konzentration keine Wirkung zeigt.

Die Tabelle erlaubt uns also, die Wirkung dieser Verbindungen auf das Herz, auf die roten Blutkörperchen und auf das Zentralnervensystem miteinander zu vergleichen. Wir sehen, daß diese drei Eigenschaften keineswegs parallel gehen. So ist z. B. die Wirkung des Tetrachlormethans auf das Herz nur fünfmal stärker als die des Chloroforms, während die hämolytische Wirkung zehnmal stärker und die narkotische Wirkung nur $1^1/_2$mal stärker ist. Aethylendichlorid wirkt schwächer auf das Herz als Aethylidenchlorid, obwohl beide Verbindungen die gleiche Anzahl Chloratome aufweisen. In der Methan- und Aethanreihe nimmt mit der Zahl der Chloratome die Wirkung zu, nur in bezug auf die narkotische Wirkung konnte Joachimoglu eine Ausnahme von dieser Regel feststellen, denn das Tetrachloräthylen wirkt schwächer narkotisch als das Trichloräthylen.

In ähnlicher Weise wie es Plötz gezeigt hat, konnte festgestellt werden, daß auch mit bezug auf die Herzwirkung die Traube'sche Theorie auf die hier in Betracht kommenden Verbindungen nicht anwendbar ist. Diese Körper beeinflussen bekanntlich in wässriger Lösung die Oberflächenspannung des Wassers nicht. Trotzdem werden sie von Traube zu den kapillaraktiven gerechnet, der dieses Verhalten damit erklärt, daß während der Messungen wegen des großen Dampfdruckes die kapillaraktive Substanz in die Luft „diosmiert". Diese Ansicht ist leicht zu widerlegen, denn es zeigt sich, daß Lösungen von Chloroform, die ein Stalagmometer passiert haben, auf das Herz in der oben angedeuteten Versuchsanordnung stark wirksam sind.

Literatur: J. Traube, Theorie der Narkose: Arch. f. d. ges. Phys. 153, 276, 1913. — J. Traube, Biochemische Zeitschrift, 98. Band, S. 177 1919.

Zusammenfassung.

I. In Versuchen am isolierten Froschherzen wurde die Wirkung einiger Chlorderivate des Methans, Aethans und Aethylens untersucht. Sie rufen in wässrigen Lösungen mit Ausnahme des Hexachloräthans und Tetrachloräthylens Ventrikelstillstand hervor. Die gefundenen Zahlen sind in der Tabelle zusammengestellt.

II. Die Traube'sche Theorie wird bei diesen Verbindungen mit bezug auf die Herzwirkung durch die Tatsache widerlegt, daß wässrige Chloroformlösungen auch nach Passieren des Stalagmometers wirksam bleibt.

Zum Schlusse meiner Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Geh. Med. Rat Prof. Dr. Heffter für die Überweisung des Themas und die jederzeit zuvorkommende Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Verfasser vorliegender Arbeit, Werner Kießling, ist geboren am 23. November 1890 zu Berlin als Sohn des Fabrikanten Hermann Kießling und seiner Frau Therese geb. Heinz. Nach Vollendung seiner Schullaufbahn widmete er sich zunächst dem agrikulturchemischen Studium an der Landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin und legte dort 1913 die erste Prüfung für das Lehramt der Landwirtschaft ab. Durch die physiologischen Studien angeregt, wandte er sich dann dem medizinischen Studium zu, das durch den Krieg unterbrochen wurde. Nach Kriegsende setzte er dasselbe fort und legte im August bis November 1920 die ärztliche Staatsprüfung ab. Schon vor Ablegung der Staatsprüfung hatte er sich an die Lösung der Aufgabe, die ihm vom Direktor des pharmakologischen Instituts der Universität Berlin, Geh. Rat Heffter, gestellt worden war, begeben, und diese jetzt im November 1920 zum Abschluß gebracht.